



TITLE:

酢酸クロルマジノン投与による前立腺肥大症患者の血清PSA値およびテストステロン値の変動 - 多施設共同前向き臨床研究

AUTHOR(S):

藤本, 清秀; 平尾, 佳彦; 大橋, 靖雄; 柴田, 康博; 富士, 幸蔵; 辻, 秀憲; 清水, 信貴; ... 大谷, 幹伸; 古屋, 亮兒; 朴, 英哲

CITATION:

藤本, 清秀 ...[et al]. 酢酸クロルマジノン投与による前立腺肥大症患者の血清PSA値およびテストステロン値の変動 - 多施設共同前向き臨床研究. 泌尿器科紀要 2011, 57(4): 177-183

ISSUE DATE:

2011-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/141827>

RIGHT:

許諾条件により本文は2012-05-01に公開

酢酸クロルマジノン投与による前立腺肥大症患者の 血清 PSA 値およびテストステロン値の変動- 多施設共同前向き臨床研究

藤本 清秀¹, 平尾 佳彦¹, 大橋 靖雄², 柴田 康博³

富士 幸蔵⁴, 辻 秀憲⁵, 清水 信貴⁵, 宮澤 克人⁶

永田 仁夫⁷, 大谷 幹伸⁸, 古屋 亮兒⁹, 朴 英哲¹⁰

¹奈良県立医科大学泌尿器科, ²東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学

³群馬大学大学院医学系研究科器官代謝制御学講座泌尿器科, ⁴昭和大学医学部泌尿器科学教室

⁵近畿大学医学部泌尿器科, ⁶金沢医科大学泌尿生殖器治療学

⁷浜松医科大学泌尿器科, ⁸茨城県立中央病院, 茨城県地域がんセンター泌尿器科

⁹古屋病院泌尿器科, ¹⁰ほく泌尿器科クリニック

CHANGES IN SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND TESTOSTERONE LEVELS AFTER CHLORMADINONE ACETATE TREATMENT IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA : A PROSPECTIVE MULTICENTER CLINICAL STUDY

Kiyohide FUJIMOTO¹, Yoshihiko HIRAO¹, Yasuo OHASHI², Yasuhiro SHIBATA³,

Kohzo FUJI⁴, Hidenori TSUJI⁵, Nobutaka SHIMIZU⁵, Katsuhito MIYAZAWA⁶,

Masao NAGATA⁷, Mikinobu OHTANI⁸, Ryoji FURUYA⁹ and Eitetsu BOKU¹⁰

¹The Department of Urology, Nara Medical University

²The Department of Biostatistics, University of Tokyo

³The Department of Urology, Gunma University Graduate School of Medicine

⁴The Department of Urology, Showa University School of Medicine

⁵The Department of Urology, Kinki University School of Medicine

⁶The Department of Urogenital Surgery, Kanazawa Medical University

⁷The Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

⁸The Department of Urology, Ibaraki Prefectural Central Hospital and Cancer Center

⁹The Department of Urology, Furuya Hospital

¹⁰The Boku Clinic of Urology and Nephrology

In this prospective multicenter study, we investigated the changes in serum prostate-specific antigen (PSA) and testosterone levels after treatment with antiandrogen chlormadinone acetate (CMA) in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). The inclusion criteria for the patients were as follows : PSA value of ≤ 10 ng/ml, maximum urine flow rate of < 15 ml/s, estimated prostate volume of ≥ 20 ml, International Prostate System Score (IPSS) of ≥ 8 , and IPSS-quality of life (QOL) index of ≥ 2 . Of the 115 patients who registered, 114 qualified for this study. The patients were treated with CMA (50 mg/day) for 16 weeks ; this was followed by a no-CMA phase of 32 weeks. When compared with the baseline PSA level, the levels at 8 and 16 weeks of treatment had decreased by 56.4% (95% confidence interval [CI], 51.1-1.2) and 57.6% (95% CI, 52.3-62.4), respectively. Similarly, when compared with the baseline testosterone level, the levels at 8 and 16 weeks of treatment had decreased by 90.1% (95% CI, 87.8-91.9) and 84.4% (95% CI, 80.7-87.4), respectively. After treatment discontinuation, the PSA levels gradually increased and returned to baseline in 32 weeks. However, the testosterone levels returned to baseline in only 8 weeks. Although patients over 80 years of age showed a gradual decrease in these levels when compared with younger patients, the changes in the levels of PSA and testosterone were not affected by age. Thus, in order to use antiandrogen agents including CMA for treating BPH, we need to determine the PSA value that converted it into double.

(Hinyokika Kiyo 57 : 177-183, 2011)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, chlormadinone acetate, prostate specific antigen, testosterone, prospective multicenter study

緒 言

前立腺肥大症治療に用いられる抗アンドロゲン剤は、血清 PSA 値を低下させることから前立腺癌の診断に影響を及ぼすことが懸念されている。前立腺肥大症診療ガイドライン¹⁾でも、抗アンドロゲン剤の長期投与が潜在する前立腺癌の早期診断をマスクする可能性について注意を喚起しており、抗アンドロゲン剤投与中はPSA値の変動に注意を払う必要がある。

ステロイド性抗アンドロゲン剤であるアリルエストレノール²⁻⁵⁾や 5 α 還元酵素阻害剤であるフィナステリド⁶⁻¹³⁾あるいはデュタステリド¹⁴⁻¹⁷⁾投与によるPSA値変動についてはすでに報告がなされているが、ステロイド性抗アンドロゲン剤である酢酸クロルマジノン (CMA) は PSA 測定検査がない時代に開発された薬剤であり、PSA 値に対する影響についてはこれまで十分に評価されてこなかった経緯がある。これに対して、以前われわれは CMA を投与された前立腺肥大症患者の PSA 値をカルテベースで調査する後ろ向き研究を行い、CMA 50 mg/日を16週間程度投与すると PSA 値が投与前値の約50%にまで低下することを報告した¹⁸⁾。

一方、抗アンドロゲン剤の投与を中止すると低下していた PSA 値が投与前値に回復することも報告されているが^{2,4,5)}、PSA 値の回復に必要な時間は抗アンドロゲン剤の種類、投与期間、患者年齢、投与前 PSA 値、投与前前立腺容積、併用薬などにより異なることも推測される。また、PSA 値はアンドロゲン依存性に変化するため、CMA 投与と休薬に伴って変化する血清テストステロン値と PSA 値の関連についても検討が必要である。

今回、抗アンドロゲン剤の投与歴のない前立腺肥大症患者において、CMA の投与や休薬が血清 PSA 値とテストステロン値および前立腺容積をどの程度変動させるかを明らかにするために、多施設共同前向き臨床研究を実施したので、その結果を報告する。

対 象 と 方 法

1. 研究デザイン

本研究のプライマリエンドポイントは、CMA の投与と休薬による PSA 値の推移とした。対象は前立腺肥大症診療ガイドライン診断基準¹⁾を満たす50歳以上の前立腺肥大症新鮮例と1カ月以上 α_1 ブロッカーまたは抗コリン剤を投与されたが十分な治療効果が得られず、さらに研究期間中にこれら既治療の用法・用量を変更しない前立腺肥大症既治療例とした。登録時のスクリーニング検査で投与前 PSA 値 ≤ 10 ng/ml、最大尿流率 < 15 ml/s、前立腺容積 ≥ 20 ml、IPSS ≥ 8 、IPSS-QOL index ≥ 2 を登録基準とし、本人から文書

による同意を得た患者を適格としてスクリーニング検査から4週以内に CMA 投与を開始した。前立腺癌や他の悪性腫瘍で現在治療中あるいは過去5年以内の既往を持つ患者、尿道狭窄を有する患者、残尿量が100 ml 以上の患者、重篤な肝障害や肝疾患を有する患者、経尿道的前立腺外科手術 (TUR-P、レーザー治療、高温度治療など) を過去に施行された患者、前立腺炎や活動性の尿路感染症を有する患者、過去1年以内に性ホルモン剤 (抗アンドロゲン剤・エストロゲン剤など) の投与を受けた患者、過去3カ月以内の抗炎症作用を有する薬剤 (エビプロスタット[®]・ステロイドホルモン剤) を投与された患者、あるいは過去4週間以内に尿道カテーテルやステント留置など PSA 値に影響を及ぼすと考えられる病態、治療、処置が存在した患者は除外した。なお、PSA 値と臨床所見から前立腺癌が疑われた患者に対しては前立腺生検を施行し、前立腺癌と診断された患者は除外した。

研究期間は、CMA 50 mg を1日1回 (プロスター[®] L錠 50 mg) あるいは1日2回 (プロスター[®] 錠 25 mg) の食後経口投与で16週間投与する治療期と、その後に32週間の休薬期を設けた。研究期間においては血清 PSA 値、血清テストステロン値および前立腺容積を測定した。PSA とテストステロン値の評価の時期は、スクリーニング検査から4週以内の投与開始直前 (ベースライン)、治療期の8週後 (± 1 週)、16週後 (± 2 週) および休薬期の休薬8週後 (± 1 週)、16週後 (± 2 週)、32週後 (± 4 週) とし、前立腺容積の測定は投与開始前、16週後 (± 2 週)、休薬期の休薬8週後 (± 1 週)、16週後 (± 2 週)、32週後 (± 4 週) に行った。治療期に何らかの理由で投与中止となった患者はすべての検査をその時点で行った。

PSA 値およびテストステロン値の測定は株式会社エスアールエル (東京) にて行った。PSA 値の測定には「2000年 PSA キットサーベイ」にて Completely equimolar と評価されたハイブリテックタンデム-R PSA (IRMA 法) と同じ抗体を用いたアクセスハイブリテック PSA (CLEIA 法) を使用した。この試薬は equimolar 確認試験にて等モル反応が確認されている。テストステロン値は ECLIA 法 (電気化学発光免疫測定法) で測定した。前立腺容積の算出には、超音波断層法で前立腺の縦径、横径、上下径を測定し、計算式: 縦径 \times 横径 \times 上下径 $\times 1/2$ を用いた。

2. 解析項目

PSA 値、テストステロン値および前立腺容積の実測値と変化率の推移を解析した。また、患者年齢、投与前の PSA 値、投与前の前立腺容積を層別因子として、PSA 値とテストステロン値の推移についても解析した。

3. 統計解析

PSA 値, テストステロン値および前立腺容積の解析は, データを対数変換した後, 反復測定分散分析を用いて行った. 各時点の最小二乗平均と標準誤差を算出し, 指数変換で実測値の尺度に戻した. 主たる解析である PSA 値, テストステロン値の投与 8 週後と 16 週後における投与前値からの低下率の推定に際しては, 事前の解析計画に従い休薬期のデータを使用せず, 治療期の 3 時点のデータのみで行った. 投与開始前と各測定との比較は, Dunnett 型多重比較検定で行い, 背景因子の影響は層別化解析による時点との交互作用の有無で評価した. PSA 値の変化率とテストステロン値の変化率の各時点における相関は Spearman の順位相関係数で示した. p 値 <0.05 を統計学的に有意と判定した.

4. 参加施設および倫理的事項

本研究は札幌医科大学, 群馬大学, 筑波大学, 昭和大学, 東邦大学, 浜松医科大学, 金沢医科大学, 奈良県立医科大学, 近畿大学, 鹿児島大学および各大学の関連施設 (古屋病院, 茨城県立中央病院, 利根中央病院, 公立藤岡総合病院, 昭和大学横浜市北部病院, 災害医療センター, 坂井市立三国病院, なかでクリニック, 中嶋内科泌尿器科医院, 奈良県立奈良病院, 済生会中和病院, 阪奈中央病院, 近畿大学医学部堺病院, はら腎・泌尿器科クリニック, ぼく泌尿器科クリニック, 高石藤井病院) を参加施設とした多施設共同研究であり, 本研究の目的や方法については各施設の倫理審査委員会ですべて承認を得た. 該当患者からは, 本研究の目的と方法を十分に説明し, 本研究への参加の文書による同意を取得した. 本研究の登録, データ管理, モニタリングは, 中央データセンター (日本臨床研究支援ユニット, 東京) において, 連結可能匿名化による中央登録方式により遂行した. なお, 本研究は財団法人パブリックヘルスリサーチセンターのヘルスアウトカムリサーチ支援事業として実施された.

結 果

1. 対象患者

2007年3月から2009年3月の期間に115例が登録され, 不適格症例の1例を除外した114例を解析の対象 (Table 1) とした. 投与前の PSA 値およびテストステロン値のデータが得られたのは107例で, 投与前前立腺容積のデータが得られたのは109例であった. α_1 遮断薬あるいは抗コリン剤による前治療歴のある患者は91例 (79.8%) であった. CMA の投与中止例は114例中22例 (19.3%) で, その平均投与期間は6.0週 (0~13週) であり, 投与中止の理由は患者の希望や服薬・来院遵守違反など患者側の理由が13例と最も多く, 次に有害事象の4例であった.

Table 1. Patient characteristics at baseline

Item	Category	N (%)
Number of subjects		114
Prior treatment for BPH	No	23 (20.2)
	Yes	91 (79.8)
Age (years)	50 to <65	14 (12.3)
	65 to <70	14 (12.3)
	70 to <75	39 (34.2)
	75 to <80	27 (23.7)
	80 ≤	20 (17.5)
	Mean ± SD	73.0 ± 6.8
	Median	73
	Range (min-max)	57-89
Inpatient/Outpatient	Inpatient	1 (0.9)
	Outpatient	113 (99.1)
Cardinal symptom	Dysuria	98 (86.0)
	Others	11 (9.6)
	None	5 (4.4)
Concomitant disease	No	82 (71.9)
	Yes	32 (28.1)
	Hypertension	19 (16.7)
	Diabetes mellitus	7 (6.1)
	Hepatitis C	2 (1.8)
	Gastric ulcer	2 (1.8)
	Arrhythmia	2 (1.8)
	Others	9 (7.9)
History of other disease	No	73 (64.0)
	Yes	41 (36.0)
Pretreatment drug	No	23 (20.2)
	Yes	91 (79.8)
	α_1 -Blocker	91 (79.8)
	Anticholinergic agent	9 (7.9)
	Cernitin pollen extract	3 (2.6)
PSA (ng/ml)	≤2.0	19 (17.8)
	2.0< to 4.0	31 (29.0)
	4.0< to 6.0	22 (20.6)
	6.0< to 10.0	31 (29.0)
	10.0<	4 (3.7)
Prostate volume (ml)	20 to <30	22 (20.2)
	30 to <40	18 (16.5)
	40 to <55	31 (28.4)
	55 to <80	29 (26.6)
	80 ≤	9 (8.3)

2. PSA 値とテストステロン値の推移

PSAとテストステロン値の治療期と休薬期の反復測定分散分析による最小二乗平均の推移を示す (Fig. 1). PSA 値 (ng/ml) は投与前3.66, 投与 8 週1.60, 投与16週1.57, 休薬 8 週2.87, 休薬16週3.24, 休薬32週3.65で, テストステロン値 (ng/ml) は投与前4.20,

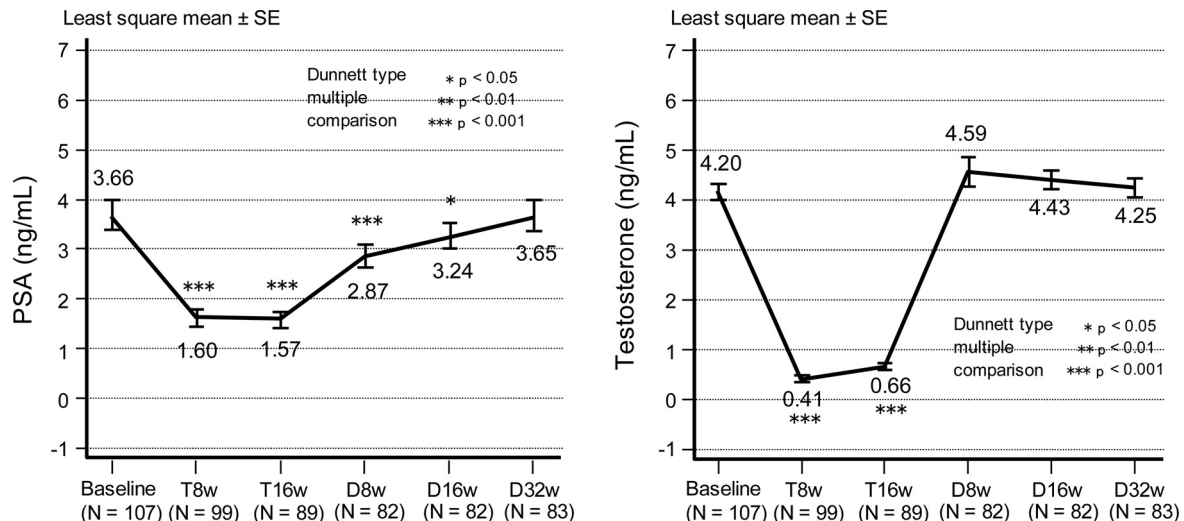


Fig. 1. Least square means and standard errors of serum PSA and testosterone levels during CMA treatment and after treatment discontinuation. The levels were measured at before treatment; 8 and 16 weeks after treatment; and 8, 16, and 32 weeks after treatment discontinuation (presented as Baseline, T8w, T16w, D8w, D16w, and D32w). All estimates were calculated by repeated measures analysis of variances. Comparison between posttreatment and baseline data was carried out using Dunnett type multiple comparison test.

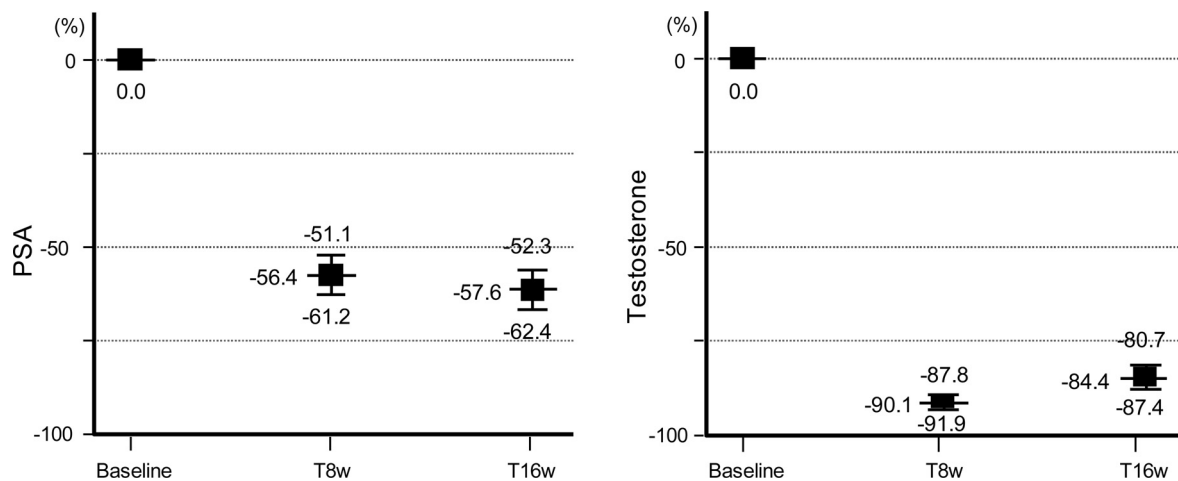


Fig. 2. Decrease in serum PSA and testosterone levels by CMA treatment. Point estimates and 95% CIs were calculated by repeated measures analysis of variances.

投与8週0.41, 投与16週0.66, 休薬8週4.59, 休薬16週4.43, 休薬32週4.25であった。PSA値は投与8週後と16週後で共に有意に低下し, 休薬32週後で投与開始時のレベルに回復した。テストステロン値は投与8週後と16週後で共に有意に低下し, 休薬8週後で投与開始時のレベルに回復した。また, PSA値の投与前値に対する低下率は投与8週後で56.4% (95%信頼区間 [CI] 51.1~61.2), 投与16週後で57.6% (95%CI 52.3~62.4)であった (Fig. 2)。テストステロン値の低下率は投与8週後で90.1% (95%CI 87.8~91.9), 投与16週後で84.4% (95%CI 80.7~87.4)であった (Fig. 2)。一方, PSA値の変化率とテストステロン値の変化率の間には, 投与8週後 ($r=0.52$, $p<0.0001$) と投与16週後 ($r=0.41$, $p<0.0001$) において相関がみられた。

3. 前立腺容積の変化

投与前の前立腺容積の平均値は 46.15 ml ($n=109$) で, 投与16週では 34.82 ml ($n=93$) と25%の縮小であった。休薬16週では 40.54 ml ($n=56$), 休薬32週では 43.09 ml ($n=80$) に回復したが, 投与前値にまでは至らなかった。

4. PSA およびテストステロン値の推移の年齢, 投与前 PSA 値および投与前前立腺容積による層別化解析

年齢による層別化解析 (歳 <65 , $65 \leq <75$, $75 \leq <80$, $80 \leq$) では, PSA 値とテストステロン値の実測値および変化率の推移に年齢層間の統計学的な有意差は認められなかった (Fig. 3)。ただし, 80歳未満の年齢層では PSA 値, テストステロン値ともに底値に達する時点が投与8週であるのに対し, 80歳以上の年齢

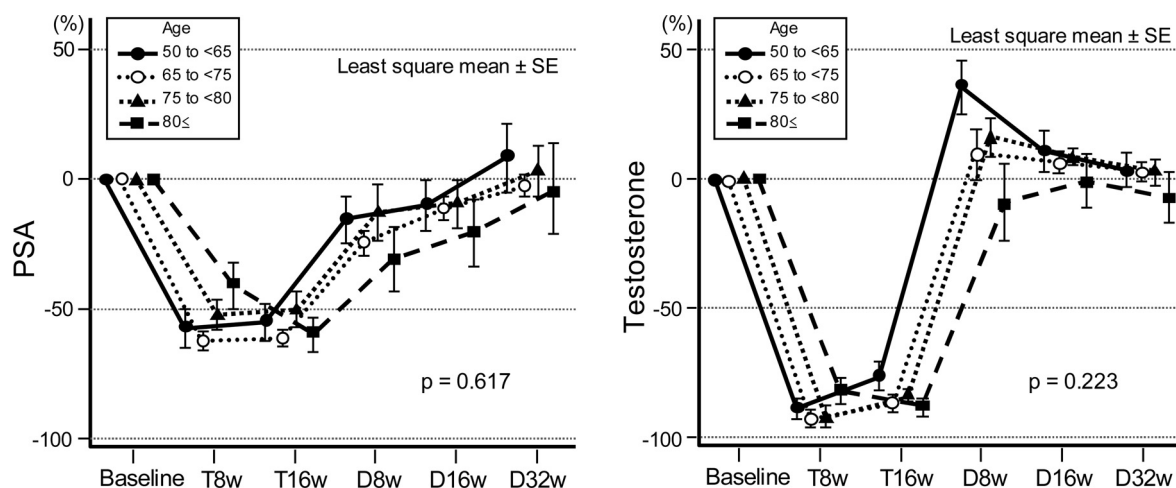


Fig. 3. Change in PSA and testosterone levels by age. Least square mean of percentage of baseline at every time point was calculated by repeated measures analysis of variances. P values of the test for interaction effect between subgroup and time are shown.

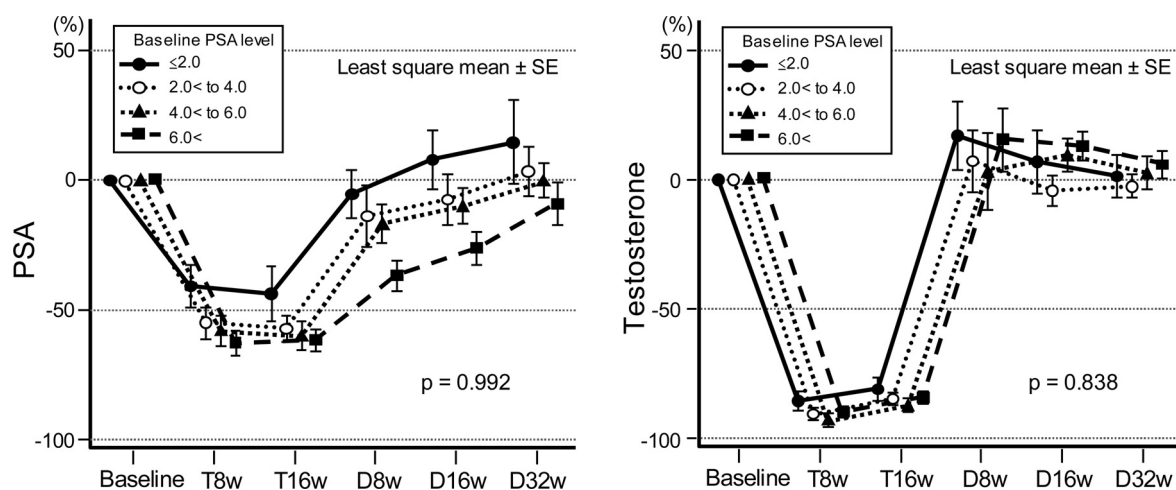


Fig. 4. Changes in PSA and testosterone levels by baseline PSA. Least square mean of percentage of baseline data at every time point was calculated by repeated measures analysis of variances. P values of the test for interaction effect between subgroup and time are shown.

層では底値は投与16週と遅延しており、また休薬32週では投与前値にまで回復しなかった (Fig. 3)。

投与前の PSA 値 (ng/ml ≤ 2.0 , $2.0 < \leq 4.0$, $4.0 < \leq 6.0$, $6.0 <$) による層別化解析では、投与前値が高い層ほど PSA 実測値の変動は大きく、 $6.0 <$ の層では休薬32週でも投与前値に回復しなかった。しかし、投与前 PSA 値による PSA 値の変化率の推移に差はなかった (Fig. 4)。また、テストステロン値の実測値および変化率の推移に投与前の PSA 値による差はみられなかった (Fig. 4)。

投与前の前立腺容積による層別化解析 (ml < 40 , $40 \leq$) では、投与前の PSA 値の平均値は < 40 ml の層 2.43 ng/ml ($n = 35$) と $40 \text{ ml} \leq$ の層 4.55 ng/ml ($n = 67$) で、 40 ml 以上の層の方が投与前 PSA 値は高かったが、投与前テストステロン値については前立腺容積による差はなかった (4.32 ng/ml と 4.16 ng/ml)。投与開始後の PSA 値およびテストステロン値と

もに変化率の推移に投与前の前立腺容積による差はなかった (図は非表示)。

考 察

抗アンドロゲン剤である CMA は強力な黄体ホルモン作用を示し、その薬理作用にはラットの前立腺へのテストステロンの取り込み阻害¹⁹⁾、*in vitro* でのジヒドロテストステロン (DHT) とアンドロゲン受容体との結合阻害²⁰⁾、ラット前立腺の重量に対する用量依存的な抑制効果があり²¹⁾、臨床作用としては肥大した前立腺腺腫の縮小、その結果として夜間排尿回数と残尿量の減少、最大尿流率と平均尿流率の上昇など、前立腺肥大症の下部尿路症状に対する有効性が報告されている^{22,23)}。

血清 PSA 値に対する影響は、われわれが以前報告した後ろ向き研究¹⁸⁾の結果よりも早く、投与8週で投与前値から約56%低下することが示された。他のス

テロイド性抗アンドロゲン剤であるアリルエストレノールでは約48%³⁾の低下との報告もあるが、他の報告では約33%で統計的には有意な低下ではなかったとした報告もある²⁾。一方、type-II 5 α 還元酵素阻害剤であるフィナステリドはCMAと同等で、PSA値を46~54%低下させることが報告されている^{6~8,10,11)}。また、type-Iおよびtype-II 5 α 還元酵素阻害剤のデュタステリドは、米国における2年間の第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、PSA値を50%低下させ¹⁴⁾、さらに2年間のopen-label extension 無作為化プラセボ対照比較試験において、デュタステリド(計4年間投与)群では投与前PSA値を57.5%低下させたと報告されている¹⁵⁾。一方、日本国内における第Ⅲ相試験¹⁷⁾では、PSA値の低下率(中央値)は、投与24週で48.0%、52週で54.2%と報告されている。以上より、ステロイド性抗アンドロゲン剤も5 α 還元酵素阻害剤も投与前値の約50%にPSA値が低下するため、抗アンドロゲン剤投与中にPSA値が低下する場合は、およそ2倍のPSA値が本来の値であると考え、その値が基準値を超える場合や、投与中にもかかわらず半減しなかったり、上昇したりする場合は前立腺癌や他の前立腺疾患の合併に注意が必要である。

抗アンドロゲン剤投与によるテストステロン値およびDHT値への影響については、いくつかの報告がなされている。アリルエストレノールの場合は投与16週でテストステロン値の低下率が60%、DHT値の低下率が58%と報告されている²⁾。フィナステリド投与によるDHT値の変化については、750例の比較的大規模な試験の結果から投与12カ月で低下率62%⁸⁾、7~8年の長期投与試験では低下率86%と報告されている¹³⁾。また、デュタステリドは、海外の2年間あるいは4年間の臨床試験においてDHT値を24週で90.2%あるいは90.6%低下させ、テストステロン値は24.5%あるいは23.8%増加させることがそれぞれの文献で報告されている^{14,15)}。一方、デュタステリドの国内Ⅱ相試験ではDHT値の低下率は投与2週で87.5%、12週では91.6%、24週で89.7%と投与期間全般を通して約90%の低下が維持され、テストステロン値は投与24週で18.8%上昇したと報告されている¹⁶⁾。

抗アンドロゲン剤投与中止後のPSA値の回復については、アリルエストレノールは休薬16週でPSA値およびテストステロン値ともに投与前値に回復しているが^{2,4)}、テストステロン値はPSA値より早い4週ですでに前値に回復している⁵⁾。本研究でもCMA休薬後PSA値が投与前値に回復するまでは32週を要しているが、テストステロン値は8週で早期に回復していた。

しかし、80歳以上の高齢者ではPSA値の低下と回復は他の年齢層に比べ緩徐であった。CMAの作用機

序には前立腺細胞へのテストステロンの取り込み阻害¹⁹⁾、ジヒドロテストステロンとアンドロゲン受容体の複合体形成阻害²⁰⁾、精巣への直接作用によるテストステロンの生合成阻害、あるいは弱い作用ながら視床下部/下垂体/精巣間のnegative feed back機構によるテストステロン分泌抑制²¹⁾などが挙げられるが、5 α 還元酵素の阻害作用の報告はない。そして高齢者においてもPSA値の変動はテストステロン値と連動しており、中枢および精巣のホルモン分泌機能の低下やfeed back機構の反応性低下、あるいはCMAやテストステロンの代謝遅延が高齢者にける緩徐な変動の原因として推測される。

過去に行われたCMAとアリルエストレノールやフィナステリドとの二重盲検比較試験において、CMAは他剤と比較して有意に前立腺容積を縮小させることが示されているが^{21,23)}、前立腺容積の縮小率は、アリルエストレノールが16週で23.2%²⁾、フィナステリドは投与期間に幅があるが18~28%^{6,8,13)}、デュタステリドは海外臨床試験の長期投与では23.8~25.7%^{14,15)}、国内試験の24週間投与で約23%、52週間で約34%と報告されている¹⁷⁾。本研究ではCMA投与16週で約24%の縮小を示したが、過去に実施されたアリルエストレノールとの二重盲検群間比較試験²²⁾ではCMAの前立腺容積縮小効果はアリルエストレノールより大きかった。また、本邦における二重盲検群間比較試験²⁴⁾においてCMA投与16週で25.1%、さらに24週で29.7%の縮小を示し、フィナステリドの17.1%および22.2%に比べて前立腺縮小効果はCMAの方が大きかった。また、デュタステリドでは急性尿閉の相対リスクがプラセボ群に比べて57%減少したとの結果も報告されており¹⁷⁾、CMA投与がもたらす排尿障害に対する効果や性功能に対する影響についても今後詳細に検討する必要があると考える。

結 語

前立腺肥大症患者の血清PSA値はCMA投与8週で投与前値から約56%低下し、血清テストステロン値は投与8週で投与前値から約90%低下した。また、CMA休薬8週でテストステロン値は投与前値まで回復したが、PSA値の回復は緩やかで投与前値に復するまで32週を要した。80歳以上的高齢者では他の年齢層に比べ、PSA値もテストステロン値の変動も緩やかであったが、投与前のPSA値や前立腺容積によるCMA投与後のPSA値やテストステロン値の変動に対する影響はなかった。

前立腺肥大症患者にCMAをはじめとする抗アンドロゲン剤を投与する場合は、PSA値をおよそ2倍に換算して評価する必要がある。

文 献

- 1) 大島伸一, 西沢 理, 平尾佳彦, ほか: 前立腺肥大症の治療. EBM に基づく前立腺肥大症診療ガイドライン. 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班編. 初版, pp 19-20, じほう, 東, 2001
- 2) Noguchi K, Harada M, Masuda M, et al.: Clinical significance of interruption of therapy with allylestrenol in patients with benign prostatic hypertrophy. *Int J Urol* **5**: 466-470, 1998
- 3) 今井利一, 梅田 宏, 古賀文隆, ほか: アリルエストレノール投与による血中 PSA 値の変化について. *泌尿器外科* **12**: 253-257, 1999
- 4) 野口和美, 上村博司, 武田光正, ほか: 前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン剤の投与および中断による PSA 値の変化. *泌尿紀要* **46**: 605-607, 2000
- 5) Noguchi K, Suzuki K, Teranishi J, et al.: Recovery of serum prostate specific antigen value after interruption of antiandrogen therapy with allylestrenol for benign prostatic hyperplasia. *Acta Urol Jpn* **52**: 527-530, 2006
- 6) Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al.: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* **327**: 1185-1191, 1992
- 7) Guess HA, Heyse JF and Gormley GJ: The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* **22**: 31-37, 1993
- 8) The Finasteride Study Group: Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* **22**: 291-299, 1993
- 9) Moore E, Bracken B, Bremner W, et al.: Proscar®: five-year experience. *Eur Urol* **28**: 304-309, 1995
- 10) Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, et al.: The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol* **155**: 3-9, 1996
- 11) Matzkin H, Barak M and Braf Z: Effect of finasteride on free and total serum prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* **78**: 405-408, 1996
- 12) Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, et al.: Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Urology* **52**: 195-202, 1998
- 13) Vaughan D, Imperato-McGinley J, McConnell J, et al.: Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* **60**: 1040-1044, 2002
- 14) Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al.: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* **60**: 434-441, 2002
- 15) Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al.: Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* **63**: 709-715, 2004
- 16) 塚本泰司, 遠藤之洋, 成田道郎: 日本人男性の前立腺肥大症に対するデュタステリドの至適用量の検討—ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間, 用量反応試験—. *泌尿紀要* **55**: 209-214, 2009
- 17) Tsukamoto T, Endo Y and Narita M: Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* **16**: 745-750, 2009
- 18) Fujimoto K, Hirao Y, Masumori N, et al.: Prostate-specific antigen changes as a result of chlormadinone acetate administration to patients with benign prostatic hyperplasia: a retrospective multi-institutional study. *Int J Urol* **13**: 543-549, 2006
- 19) 伊藤善一, 黒沢 功, 山中英寿, ほか: 酢酸クロルマジノンのアンチアンドロゲン作用—特にその作用機序解明に関する研究—. *日泌尿会誌* **68**: 537-552, 1977
- 20) 五反田浩太郎, 新保 淳, 中野洋一, ほか: 副腎性アンドロゲン投与下におけるラット前立腺に対する Chlormadinone acetate の効果. *診療と新薬* **36**: 277-283, 1999
- 21) 三枝 衛, 樽谷正朗, 高橋洋夫, ほか: Chlormadinone acetate のラット前立腺萎縮作用. *基礎と臨* **11**: 550-555, 1977
- 22) 志田圭三, 小柳知彦, 川倉宏一, ほか: 二重盲検法におけるアリルエストレノールの前立腺肥大症に対する臨床効果. *泌尿紀要* **32**: 625-648, 1986
- 23) 池本 庸, 町田豊平, 増田富士男, ほか: 前立腺肥大症の TZP-61 (酢酸クロルマジノン徐放性製剤) による治療—特に尿流量率と内分泌学的検討を中心に—. *臨医薬* **4**: 1723-1729, 1988
- 24) 阿曾佳郎, 本間之夫, 熊本悦明, ほか: 5 α -Reductase 阻害剤 MK-906 の前立腺肥大症に対する臨床第Ⅲ相試験—酢酸クロルマジノン徐放錠を対照薬とする二重盲検群間比較試験—. *泌尿器外科* **8**: 237-256, 1995

(Received on September 8, 2010)

(Accepted on January 17, 2011)

(迅速掲載)